

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-302680

(43)Date of publication of application : 31.10.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/4439
A61P 7/10
A61P 9/00
A61P 43/00
A61K 31/45
A61K 31/497
// C07D417/04
C07D417/14

(21)Application number : 11-116685

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 23.04.1999

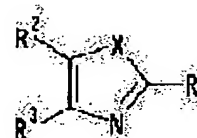
(72)Inventor : OOKAWA SHIGENORI
KIYOTA YOSHIHIRO
MIWATARI SEIJI

(54) BRAIN PROTECTIVE AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a prophylactic and therapeutic agent for brain edema, cerebrovascular disease or cephalopathy having low toxicity, brain protecting action, excellent safety, brain transfer, metabolic stability by making the prophylactic and therapeutic agent include a specific 1,3-azole compound.

SOLUTION: This prophylactic and therapeutic agent comprises a 1,3-azole compound of the formula [R1 is H, a (substituted) hydrocarbon, a (substituted) heterocyclic group, a (substituted) amino or an acyl; one of R2 and R3 is H, a (substituted) pyridyl or a (substituted) aromatic hydrocarbon and the other is a (substituted) pyridyl; X is S, O, NR4 (R4 is H, a hydrocarbon, an acyl, or the like)] which is substituted with a pyridyl group that may contain a substituent at least at one of the 4-position and the 5-position and may be N- oxidized, such as N-[4-(4-methoxyphenyl)-5-(3-pyridyl)-1,3-thiazol-2-yl] acetamide. A daily dose of 1,3-azole compound is preferably 1-20 mg/kg body weight as an injection.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-302680

(P2000-302680A)

(43) 公開日 平成12年10月31日 (2000.10.31)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)	
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/44	6 1 3	4 C 0 6 3
A 6 1 P 7/10		31/00	6 0 7 E	4 C 0 8 6
9/00			6 0 9	
43/00			6 4 3 D	
A 6 1 K 31/45		31/445	6 0 6	
審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 57 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平11-116685

(22) 出願日 平成11年4月23日 (1999.4.23)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 大川 滋紀

大阪府高槻市真上町6丁目45番20号

(72) 発明者 清田 義弘

兵庫県神戸市西区井吹台西町3丁目21-18

(72) 発明者 見渡 誠司

兵庫県川辺郡猪名川町松尾台2-1-6

(K-205)

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳保護剤

(57) 【要約】

【課題】優れた脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤の提供。

【解決手段】4位又は5位の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-アゾール化合物を含有することを特徴とする脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤。

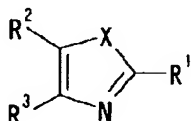
(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 4位又は5位の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいビリジル基で置換された1, 3-アゾール化合物を含有することを特徴とする脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤。

【請求項2】 1, 3-アゾール化合物が、N-オキシド化されているもよい式

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 R^2 及び R^3 の一方は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、他方は置換基を有していてもよいピリジル基を、及び X は酸化されていてもよい硫黄原子、酸素原子又は式 NR^4 （式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で表される基を示す。〕で表される化合物又はその塩である請求項１記載の予防治療剤。

【請求項3】 R^1 が (i) 水素原子、

(ii) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい
C₁₋₈アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、
C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール又はC₇₋₁₆アラ
ルキル基；

(iii) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基；

(iv) (a) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール又はC₇₋₁₆アラルキル、(b) 置換基を1ないし5個有していてもよいC₁₋₆アルキリデン、(c) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基及び(d) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ (式中、R⁵は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、R⁶は水素原子又はC₁₋₆アルキル、R⁷は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基；

(v) C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₁₋₆アルキル

一カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子及び少なくとも1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基、又は

(vi) 式: $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表

10 されるアシル基； R^2 及び R^3 の一方が (i) 水素原子、

(ii) 置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基又は (iii) 置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基 (隣接する2個の置換基が結合して4

ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい) ; 他方が、置換基を1ないし5個有しているもよいピリジル基; 及びXが酸化されていてもよい硫黄原子、酸素原子又は式 NR^4 で表される基で、 R^4 が (i) 水素原子、

(ii) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい

C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、
C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール又はC₇₋₁₆アラ

ルキル、又は (iii) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR$
5 又は $-SO_2-R^7$ (式中、各記号は前記と同意義を

示す。)で表されるアシル基(R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷で示される基が置換基を有している場合、該置換基は、(1)ハロゲン原子、(2)C₁₋₃アル

キレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハ
ロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、(6) ハロゲ
ン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、(7) カルボキ

シC₂₋₆アルケニル、(8) ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、(9) ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、(10) C₆₋₁₄アリール、(11) ハ

1-6アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、(13)
ヒドロキシ、(14) C₆₋₁₄アリールオキシ、(15) C

ゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、(18) C₆₋₁₄アリールチオ、(19) C₇₋₁₆アラルキルチオ、(20) フェニル、(21) 1-ナフチル、(22) 2-ナフチル、(23) 4-ナフチル、(24) 1-ピリジル、(25) 2-ピリジル、(26) 4-ピリジル、(27) 1-イミダゾリル、(28) 2-イミダゾリル、(29) 4-イミダゾリル、(30) 1-ピラゾリル、(31) 2-ピラゾリル、(32) 4-ピラゾリル、(33) 1-シズリル、(34) 2-シズリル、(35) 4-シズリル、(36) 1-チアゾリル、(37) 2-チアゾリル、(38) 4-チアゾリル、(39) 1-イソチアゾリル、(40) 2-イソチアゾリル、(41) 4-イソチアゾリル、(42) 1-オキサゾリル、(43) 2-オキサゾリル、(44) 4-オキサゾリル、(45) 1-イソオキサゾリル、(46) 2-イソオキサゾリル、(47) 4-イソオキサゾリル、(48) 1-トリアゾリル、(49) 2-トリアゾリル、(50) 4-トリアゾリル、(51) 1-イソトリアゾリル、(52) 2-イソトリアゾリル、(53) 4-イソトリアゾリル、(54) 1-テトラゾリル、(55) 2-テトラゾリル、(56) 4-テトラゾリル、(57) 1-イソテトラゾリル、(58) 2-イソテトラゾリル、(59) 4-イソテトラゾリル、(60) 1-ペンタゾリル、(61) 2-ペンタゾリル、(62) 4-ペンタゾリル、(63) 1-イソペンタゾリル、(64) 2-イソペンタゾリル、(65) 4-イソペンタゾリル、(66) 1-ヘキサゾリル、(67) 2-ヘキサゾリル、(68) 4-ヘキサゾリル、(69) 1-イソヘキサゾリル、(70) 2-イソヘキサゾリル、(71) 4-イソヘキサゾリル、(72) 1-ヘプタゾリル、(73) 2-ヘプタゾリル、(74) 4-ヘプタゾリル、(75) 1-イソヘプタゾリル、(76) 2-イソヘプタゾリル、(77) 4-イソヘプタゾリル、(78) 1-オクタゾリル、(79) 2-オクタゾリル、(80) 4-オクタゾリル、(81) 1-イソオクタゾリル、(82) 2-イソオクタゾリル、(83) 4-イソオクタゾリル、(84) 1-ノナゾリル、(85) 2-ノナゾリル、(86) 4-ノナゾリル、(87) 1-イソノナゾリル、(88) 2-イソノナゾリル、(89) 4-イソノナゾリル、(90) 1-デカゾリル、(91) 2-デカゾリル、(92) 4-デカゾリル、(93) 1-イソデカゾリル、(94) 2-イソデカゾリル、(95) 4-イソデカゾリル、(96) 1-ウンデカゾリル、(97) 2-ウンデカゾリル、(98) 4-ウンデカゾリル、(99) 1-イソウンデカゾリル、(100) 2-イソウンデカゾリル、(101) 4-イソウンデカゾリル、(102) 1-ドデカゾリル、(103) 2-ドデカゾリル、(104) 4-ドデカゾリル、(105) 1-イソドデカゾリル、(106) 2-イソドデカゾリル、(107) 4-イソドデカゾリル、(108) 1-トリデカゾリル、(109) 2-トリデカゾリル、(110) 4-トリデカゾリル、(111) 1-イソトリデカゾリル、(112) 2-イソトリデカゾリル、(113) 4-イソトリデカゾリル、(114) 1-テトラデカゾリル、(115) 2-テトラデカゾリル、(116) 4-テトラデカゾリル、(117) 1-イソテトラデカゾリル、(118) 2-イソテトラデカゾリル、(119) 4-イソテトラデカゾリル、(120) 1-ペンタデカゾリル、(121) 2-ペンタデカゾリル、(122) 4-ペンタデカゾリル、(123) 1-イソペンタデカゾリル、(124) 2-イソペンタデカゾリル、(125) 4-イソペンタデカゾリル、(126) 1-ヘキサデカゾリル、(127) 2-ヘキサデカゾリル、(128) 4-ヘキサデカゾリル、(129) 1-イソヘキサデカゾリル、(130) 2-イソヘキサデカゾリル、(131) 4-イソヘキサデカゾリル、(132) 1-ヘプタデカゾリル、(133) 2-ヘプタデカゾリル、(134) 4-ヘプタデカゾリル、(135) 1-イソヘプタデカゾリル、(136) 2-イソヘプタデカゾリル、(137) 4-イソヘプタデカゾリル、(138) 1-オクタデカゾリル、(139) 2-オクタデカゾリル、(140) 4-オクタデカゾリル、(141) 1-イソオクタデカゾリル、(142) 2-イソオクタデカゾリル、(143) 4-イソオクタデカゾリル、(144) 1-ノナデカゾリル、(145) 2-ノナデカゾリル、(146) 4-ノナデカゾリル、(147) 1-イソノナデカゾリル、(148) 2-イソノナデカゾリル、(149) 4-イソノナデカゾリル、(150) 1-デカデカゾリル、(151) 2-デカデカゾリル、(152) 4-デカデカゾリル、(153) 1-イソデカデカゾリル、(154) 2-イソデカデカゾリル、(155) 4-イソデカデカゾリル、(156) 1-ウンデカデカゾリル、(157) 2-ウンデカデカゾリル、(158) 4-ウンデカデカゾリル、(159) 1-イソウンデカデカゾリル、(160) 2-イソウンデカデカゾリル、(161) 4-イソウンデカデカゾリル、(162) 1-ドデカデカゾリル、(163) 2-ドデカデカゾリル、(164) 4-ドデカデカゾリル、(165) 1-イソドデカデカゾリル、(166) 2-イソドデカデカゾリル、(167) 4-イソドデカデカゾリル、(168) 1-トリデカデカゾリル、(169) 2-トリデカデカゾリル、(170) 4-トリデカデカゾリル、(171) 1-イソトリデカデカゾリル、(172) 2-イソトリデカデカゾリル、(173) 4-イソトリデカデカゾリル、(174) 1-テトラデカデカゾリル、(175) 2-テトラデカデカゾリル、(176) 4-テトラデカデカゾリル、(177) 1-イソテトラデカデカゾリル、(178) 2-イソテトラデカデカゾリル、(179) 4-イソテトラデカデカゾリル、(180) 1-ペンタデカデカゾリル、(181) 2-ペンタデカデカゾリル、(182) 4-ペンタデカデカゾリル、(183) 1-イソペンタデカデカゾリル、(184) 2-イソペンタデカデカゾリル、(185) 4-イソペンタデカデカゾリル、(186) 1-ヘキサデカデカゾリル、(187) 2-ヘキサデカデカゾリル、(188) 4-ヘキサデカデカゾリル、(189) 1-イソヘキサデカデカゾリル、(190) 2-イソヘキサデカデカゾリル、(191) 4-イソヘキサデカデカゾリル、(192) 1-ヘプタデカデカゾリル、(193) 2-ヘプタデカデカゾリル、(194) 4-ヘプタデカデカゾリル、(195) 1-イソヘプタデカデカゾリル、(196) 2-イソヘプタデカデカゾリル、(197) 4-イソヘプタデカデカゾリル、(198) 1-オクタデカデカゾリル、(199) 2-オクタデカデカゾリル、(200) 4-オクタデカデカゾリル、(201) 1-イソオクタデカデカゾリル、(202) 2-イソオクタデカデカゾリル、(203) 4-イソオクタデカデカゾリル、(204) 1-ノナデカデカゾリル、(205) 2-ノナデカデカゾリル、(206) 4-ノナデカデカゾリル、(207) 1-イソノナデカデカゾリル、(208) 2-イソノナデカデカゾリル、(209) 4-イソノナデカデカゾリル、(210) 1-デカデカデカゾリル、(211) 2-デカデカデカゾリル、(212) 4-デカデカデカゾリル、(213) 1-イソデカデカデカゾリル、(214) 2-イソデカデカデカゾリル、(215) 4-イソデカデカデカゾリル、(216) 1-ウンデカデカデカゾリル、(217) 2-ウンデカデカデカゾリル、(218) 4-ウンデカデカデカゾリル、(219) 1-イソウンデカデカデカゾリル、(220) 2-イソウンデカデカデカゾリル、(221) 4-イソウンデカデカデカゾリル、(222) 1-ドデカデカデカゾリル、(223) 2-ドデカデカデカゾリル、(224) 4-ドデカデカデカゾリル、(225) 1-イソドデカデカデカゾリル、(226) 2-イソドデカデカデカゾリル、(227) 4-イソドデカデカデカゾリル、(228) 1-トリデカデカデカゾリル、(229) 2-トリデカデカデカゾリル、(230) 4-トリデカデカデカゾリル、(231) 1-イソトリデカデカデカゾリル、(232) 2-イソトリデカデカデカゾリル、(233) 4-イソトリデカデカデカゾリル、(234) 1-テトラデカデカデカゾリル、(235) 2-テトラデカデカデカゾリル、(236) 4-テトラデカデカデカゾリル、(237) 1-イソテトラデカデカデカゾリル、(238) 2-イソテトラデカデカデカゾリル、(239) 4-イソテトラデカデカデカゾリル、(240) 1-ペンタデカデカデカゾリル、(241) 2-ペンタデカデカデカゾリル、(242) 4-ペンタデカデカデカゾリル、(243) 1-イソペンタデカデカデカゾリル、(244) 2-イソペンタデカデカデカゾリル、(245) 4-イソペンタデカデカデカゾリル、(246) 1-ヘキサデカデカデカゾリル、(247) 2-ヘキサデカデカデカゾリル、(248) 4-ヘキサデカデカデカゾリル、(249) 1-イソヘキサデカデカデカゾリル、(250) 2-イソヘキサデカデカデカゾリル、(251) 4-イソヘキサデカデカデカゾリル、(252) 1-ヘプタデカデカデカゾリル、(253) 2-ヘプタデカデカデカゾリル、(254) 4-ヘプタデカデカデカゾリル、(255) 1-イソヘプタデカデカデカゾリル、(256) 2-イソヘプタデカデカデカゾリル、(257) 4-イソヘプ

モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ、(23) ジー-C₁₋₆アルキルアミノ、(24) ジー-C₆₋₁₄アリールアミノ、(25) ホルミル、(26) カルボキシ、(27) C₁₋₆-アルキル、カ

(28) C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、
(29) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、(30) C₆₋₁₄アリール-カルボニル、(31) C₇₋₁₆アラルキル-カルボ

ニル、(32) C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル、(33) C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル、(34) 5又は6員複素環カルボニル、(35) カルバモイル又はチオ

カルバモイル、(36) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(37) ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル、(3

(3)

8) モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル、(39) モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル、(40) C₁₋₆アルキルスルホニル、(41) C₆₋₁₄アリールスルホニル、(42) ホルミルアミノ、(43) C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ、(44) C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ、(45) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ、(46) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、(47) C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ、(48) C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ、(49) C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ、(50) C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ、(51) モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、(52) ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ、(53) モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ、(54) ニコチノイルオキシ、(55) C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₁₋₆アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(56) 5ないし10員芳香族複素環基及び(57) スルホから選ばれる)である請求項2記載の予防治療剤。

【請求項4】R⁵が(i) 水素原子、(ii) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール又はC₇₋₁₆アラルキル又は(iii) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基；R⁶が水素原子又はC₁₋₆アルキル；及びR⁷が(i) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール又はC₇₋₁₆アラルキル又は(ii) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基である請求項3記載の予防治療剤。

【請求項5】R¹が置換基を有していてもよいアミノ基である請求項2記載の予防治療剤。

【請求項6】R¹が式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ （式中の記号は請求項3と同意義を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である請求項3記載の予防治療剤。

【請求項7】R¹が式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ （式中の記号は請求項3と同意義を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である請求項3記載の予防治療剤。

【請求項8】Xが硫黄原子である請求項2記載の予防治療剤。

【請求項9】R²が置換基を有していてもよいピリジル基である請求項2記載の予防治療剤。

4

【請求項10】R³が置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基である請求項2記載の予防治療剤。

【請求項11】R¹が式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ （式中の記号は請求項3と同意義を示す）で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；R²がC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；R³がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基；及びXが硫黄原子である請求項3記載の予防治療剤。

【請求項12】R¹が(i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル及びC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₈アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基又はC₆₋₁₀アリール基、(ii) 5員複素環基、(iii) (1) C₁₋₆アルキル、(2) C₆₋₁₄アリール、(3) C₇₋₁₆アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ及びC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個又は(6) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデンを有していてもよいアミノ基、(iv) C₁₋₆アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は(v) カルボキシ基；R²がC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基；R³がハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）；及びXが硫黄原子である請求項2記載の予防治療剤。

【発明の詳細な説明】

50 【0001】

5

【発明の属する技術分野】本発明は1, 3-チアゾール化合物を含有することを特徴とする脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤に関する。

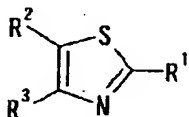
【0002】

【従来の技術】脳血管障害（脳出血、脳梗塞等）や頭部外傷においては損傷した中枢神経組織の機能を回復させることは困難であり、その治療は二次的な障害を防ぐことに焦点が絞られる。中でも脳血管障害や頭部外傷の際に発現する脳浮腫が著しい場合には頭蓋内圧亢進による脳ヘルニアを引き起こし生命にも脅威を与える。脳浮腫の治療は非常に困難であるが、まずその原因の除去（脳出血における血腫の外科的除去等）が試みられると同時にD-マンニトール（D-mannitol）やグリセロール（glycerol）による高浸透圧剤療法（osmotherapy）が適用される。また、フロセミド等の利尿剤がこれらと併用されることもある。しかし、これらの薬剤も、物理的に脳内の水分を排出させるだけでその治療効果には限界がある。その他では副腎皮質ホルモン（glucocorticoid）が使われることもあるが、その効果は高浸透圧剤に勝るものではない。また、最近では、脳低温療法が脳血管障害急性期及び頭部外傷の治療に有効であるとの報告もあるが、その維持管理の難しさや感染症の危険性等から多くの施設で簡便に行うことは困難な状況である。このように脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療に関しては外科的な側面からも薬物の側面からもまだ画期的な方法を見出すには至っていない。

【0003】一方、チアゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサンA₂（TXA₂）合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式

【化2】



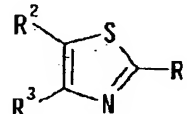
〔式中、R¹はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1又は2個有しているもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有しているもよいアルキル基又は置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有しているもよいフェニル基を、R²は置換基として低級アルキルを有しているもよいピリジル基を、R³は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン又はメチレンジオキシを有しているもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩（特開昭60-58981号公報）。

(4)

6

2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA₂合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式

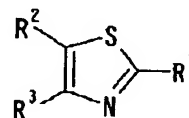
【化3】



〔式中、R¹は置換基を有しているもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R²はアルキル基で置換されているもよいピリジル基を、R³は置換基を有しているもよいフェニル基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩（特開昭61-10580号公報）。

3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA₂合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式

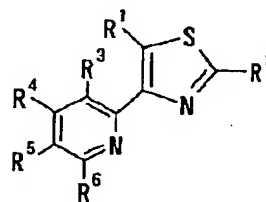
【化4】



〔式中、R¹は置換基を有しているもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R²はアルキル基で置換されているもよいピリジル基を、R³は置換基を有しているもよいアリール基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩（USP 4,612,321）。

4) 胃酸分泌阻害作用を有するとして、式

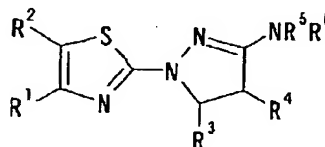
【化5】



〔式中、R¹は置換されているもよいフェニル、R²はC1-6アルキル又は(CH₂)_nAr、nは0~2、Arは置換されているもよいフェニル、R³は水素又はC₁₋₄アルキル、R⁴は水素、C₁₋₄アルキル等、R⁵は水素又はC₁₋₄アルキル、R⁶は水素、C₁₋₄アルキル等を示す。〕で表される化合物又はその塩（特表平7-503023号公報、WO93/15071）。

5) 抗炎症剤、抗アレルギー剤である式

【化6】

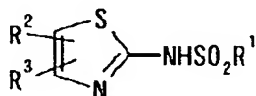


7

〔式中、 R^1 はピリジル等、 R^2 はフェニル等、 R^3 及び R^4 は水素又はメチル、 R^5 はメチル等、 R^6 は水素、メチル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (DE-A-3601411)。

6) 抗炎症、解熱、鎮痛、抗アレルギー作用を有すると
して、式

【化7】



〔式中、 R^1 はハロゲンで置換された低級アルキル、 R^2 はピリジル等、 R^3 はフェニル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (特開平5-70446号公報)。

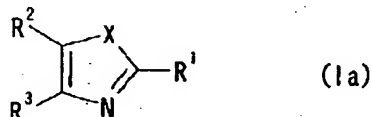
【0004】

【発明が解決しようとする課題】脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤として作用効果、安全性、脳移行性、代謝安定性等の点で満足の得られるものは見出されていない。従って、有効な脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤が切望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々検討した結果、1, 3-アゾールの4位又は5位の少なくとも一方が、置換基を有していてもよいピリジル基で置換されていることに化学構造上の特徴を有する1, 3-アゾール化合物 (以下、化合物 (I) と略記することもある) は、例えばN-オキシド化されていてもよい式 (I a)

【化8】



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、 R^2 及び R^3 の一方は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、他方は置換基を有していてもよいピリジル基、及び X は酸化されていてもよい硫黄原子、酸素原子又は式 NR^4

(式中、 R^4 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を示す。〕で表される化合物又はその塩 (以下、化合物 (Ia) と略記することもある) を含み、脳浮腫、脳血管障害、頭部外傷等に関して予想外にも優れた脳保護作用を有し、かつ安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

【0006】即ち、本発明は、(1) 化合物 (I) を含

(5)

8

有することを特徴とする脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療剤、(2) 1, 3-アゾール化合物が化合物 (Ia) である前記 (1) 記載の予防治療剤、(3) R^1 が (i) 水素原子、

(ii) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール又は C_{7-16} アラ

ルキル基；
(iii) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基；

(iv) (a) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール又は C_{7-16} アラルキル、(b) 置換基を1ないし5個有していてもよい C_{1-6} アルキリデン、(c) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基及び (d) 式：-(C=O)- R^5 、-(C=O)- OR^5 、-(C=O)- NR^5R^6 、-(C=S)- NHR^5 又は - SO_2-R^7 (式

中、 R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル、 R^7 は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基；

(v) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子及び少なくとも1個の窒素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基、又は

(vi) 式：-(C=O)- R^5 、-(C=O)- OR^5 、-(C=O)- NR^5R^6 、-(C=S)- NHR^5 又は - SO_2-R^7 (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表されるアシル基； R^2 及び R^3 の一方が (i) 水素原子、

(ii) 置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基又は (iii) 置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基 (隣接する2個の置換基が結合して4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい)；他方が、置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；及び X が酸化されていてもよい硫黄原子、酸素原子又は式 NR^4 で表される基で、 R^4 が (i) 水素原子、

(ii) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール又は C_{7-16} アラルキル、又は (iii) 式：-(C=O)- R^5 、-(C=O)

9

$-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NHR}^5$ 又は $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ (式中、各記号は前記と同意義を示す。) で表されるアシル基 (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 で示される基が置換基を有している場合、該置換基は、(1) ハロゲン原子、(2) C_{1-3} アルキレンジオキシ、(3) ニトロ、(4) シアノ、(5) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、(6) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルケニル、(7) カルボキシ C_{2-6} アルケニル、(8) ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル、(9) ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、(10) C_{6-14} アリール、(11) ハロゲン化されていてもよい C_{1-8} アルコキシ、(12) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、(13) ヒドロキシ、(14) C_{6-14} アリールオキシ、(15) C_{7-16} アラルキルオキシ、(16) メルカプト、(17) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、(18) C_{6-14} アリールチオ、(19) C_{7-16} アラルキルチオ、(20) アミノ、(21) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、(22) モノ- C_{6-14} アリールアミノ、(23) ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(24) ジ- C_{6-14} アリールアミノ、(25) ホルミル、(26) カルボキシ、(27) C_{1-6} アルキル-カルボニル、(28) C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル、(29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、(30) C_{6-14} アリール-カルボニル、(31) C_{7-16} アラルキル-カルボニル、(32) C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、(33) C_{7-16} アラルキルオキシ-カルボニル、(34) 5又は6員複素環カルボニル、(35) カルバモイル又はチオカルバモイル、(36) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(37) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル、(38) モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル、(39) モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル、(40) C_{1-6} アルキルスルホニル、(41) C_{6-14} アリールスルホニル、(42) ホルミルアミノ、(43) C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ、(44) C_{6-14} アリール-カルボニルアミノ、(45) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルアミノ、(46) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、(47) C_{6-14} アリールスルホニルアミノ、(48) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ、(49) C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、(50) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ、(51) モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、(52) ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ、(53) モノ-又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、(54) ニコチノイルオキシ、(55) C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、(56) 5ないし10員芳香族複素環基及び(57) スルホから選ばれる) である前記(2)記載の予防治療剤、(4) R^5 は(i) 水素原子、(ii) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキ

(6)

10

ル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール又は C_{7-16} アラルキル又は
 (iii) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基； R^6 は水素原子又は C_{1-6} アルキル；及び R^7 は
 (i) 置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール又は C_{7-16} アラルキル又は(ii) 置換基を1ないし5個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員複素環基である前記(3)記載の予防治療剤、
 (5) R^1 が置換基を有していてもよいアミノ基である前記(2)記載の予防治療剤、(6) R^1 が式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{C}=\text{S})-\text{NHR}^5$ 又は $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ (式中の記号は前記(3)と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である前記
 (3)記載の予防治療剤、(7) R^1 が式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^5$ 又は $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$ (式中の記号は前記(3)と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である前記(3)記載の予防治療剤、(8) Xが硫黄原子である前記(2)記載の予防治療剤、(9) R^2 が置換基を有していてもよいピリジル基である前記(2)記載の予防治療剤、(10) R^3 が置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基である前記(2)記載の予防治療剤、(11) R^1 が式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^5$ 又は $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$ (式中の記号は前記(3)と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基； R^2 が C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ及び C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基； R^3 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい C_{6-14} アリール基；及びXが硫黄原子である前記(3)記載の予防治療剤、(12) R^1 が(i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボキシ C_{2-6} アルケニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル及び C_{6-14} アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい C_{1-8} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基又は C_{6-10} アリール基、(ii) 5員複素環基、(iii)
 (1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、(3) C_{7-16} アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン

(7)

11

原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ及びC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個又は(6)ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデンを有していてもよいアミノ基、(iv) C₁₋₆アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は(v)カルボキシ基；R²がC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基；R³がハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）；及びXが硫黄原子である前記(2)記載の予防治療剤等に関する。

【0007】本明細書中、「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ （式中、R⁵は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、R⁶は水素原子又はC₁₋₆アルキル、R⁷は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。）で表されるアシル基等が挙げられる。前記式中、R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。「アルキル」としては、例えばC₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が好ましい。「アルケニル」としては、例えばC₂₋₆アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等）等が好ましい。「アルキニル」としては、例えばC₂₋₆アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等）等が好ましい。「シクロアルキル」としては、例えばC₃₋₆シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチ

12

ル、シクロヘキシル等）等が好ましい。「アリール」としては、例えばC₆₋₁₄アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）等が好ましい。「アラルキル」としては、例えばC₇₋₁₆アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等）等が好ましい。

【0008】R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル、カルボキシC₂₋₆アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、C₇₋₁₆アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、メルカプト、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、C₆₋₁₄アリールチオ（例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等）、C₇₋₁₆アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ-C₆₋₁₄アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等）、ジ-C₆₋₁₄アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、ホルミル、カルボキシ、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C₆₋₁₄アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル

(8)

13

等)、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、C₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、C₆₋₁₄アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ等)、C₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、C₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、

14

3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等)、スルホ等が挙げられる。該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

【0009】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₂₋₆アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)等が挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₂₋₆アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イル等)等が挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₈アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、

15

ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

【0010】前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₆₋₁₄アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリル等)、C₁₋₆アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、5ないし10員芳香族複素環基(例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、オキシ等が1ないし3個挙げられる。

【0011】R⁵で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環、好ましくは

(9)

16

芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ

[b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1又は2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環等が挙げられる。上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン等が挙げられる。

【0012】該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の(単環又は2環式)複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。このうち、例

(10)

17

例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。該「置換基を有しているもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有しているもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

【0013】R⁶で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。R⁷で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」及び「置換基を有しているもよい複素環基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」及び「置換基を有しているもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。上記化合物(I)における「4位又は5位の少なくとも一方が、置換基を有しているもよいピリジル基で置換された1, 3-アゾール化合物」の「1, 3-アゾール化合物」としては、例えば1, 3-チアゾール、1, 3-オキサゾール、1, 3-イミダゾール等が挙げられる。該「4位又は5位の少なくとも一方が、置換基を有しているもよいピリジル基で置換された1, 3-アゾール化合物」の「置換基を有しているもよいピリジル」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

【0014】該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有しているもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されているもよい。上記「4位又は5位の少なくとも一方が、置換基を有しているもよいピリジル基で置換された1, 3-アゾール化合物」は、更に、1ないし4個、好ましくは1ないし3個の置換基を有しているもよい。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。かかる「置換基」として、例えば、置換基を有し

18

ていてもよい炭化水素基、置換基を有しているもよい複素環基、置換基を有しているもよいアミノ基、アシル基等が挙げられる。

【0015】該「置換基を有しているもよい炭化水素基」及び「置換基を有しているもよい複素環基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」及び「置換基を有しているもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。該「置換基を有しているもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を1又は2個有しているもよいアミノ基及び(2) 置換基を有しているもよい環状アミノ基が挙げられる。上記(1)の「置換基を1又は2個有しているもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有しているもよい炭化水素基、置換基を有しているもよい複素環基、アシル基、置換基を有しているもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有しているもよい炭化水素基」及び「置換基を有しているもよい複素環基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」及び「置換基を有しているもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。該「置換基を有しているもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC₁₋₆アルキリデン(例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等)等が挙げられる。該「置換基を有しているもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。上記「置換基を1又は2個有しているもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。上記(2)の「置換基を有しているもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、テトラヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有しているもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記R⁵で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有しているもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。1個のオキシを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキシイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒ

(11)

19

ドロー-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 6-ジヒドロー-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロー-1 (2H) -ピリミジニル等が挙げられる。

【0016】化合物 (I) の好ましい例として、化合物 (Ia) が挙げられる。化合物 (Ia) における1, 3-アゾールの構成原子としての窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」及び「置換基を有していてもよいアミノ基」は、上記化合物 (I) が置換基として有していてもよい「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」及び「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。R¹は好ましくは、置換基を有していてもよいアミノ基である。更に好ましくは、式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。

【0017】R²又はR³で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」としては、上記化合物 (I) が置換基として有している「置換基を有していてもよいピリジル基」と同様のものが挙げられる。R²又はR³で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式 (2又は3環式) 芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、2-アンスリル等のC₆₋₁₄アリール等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、隣接する2個の置換基は4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい。好ましくは5員非芳香族炭素環である。

【0018】R²及びR³の一方が、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、他方が置換基を有していてもよいピリジル基である場合が好ましい。R²は好ましくは、置換基を有していてもよいピリジル基である。R³は好ましくは置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール (好ましくはフェニル等のC₆₋₁₀アリール等) である。Xで示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、S

20

O、SO₂が挙げられる。R⁴で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記R⁵で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。Xとして好ましくは、酸化されていてもよい硫黄原子である。更に好ましくは、Sである。

【0019】化合物 (I) 中、R¹が置換基を有していてもよいアミノ基、好ましくはモノアシルアミノ基；R²及びR³の一方が置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、他方が置換基を有していてもよいピリジル基；XがSである場合が好ましい。更に好ましくは、R¹が式： $-(C=O)-R^5$ 又は $-(C=O)-NR^5R^6$ [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；R²がC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；R³がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC₆₋₁₄アリール基；及びXがSである化合物等である。また、R¹が (i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボキシ、C₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキルアミノ、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル及びC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよいC₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル又はC₆₋₁₄アリール (好ましくはC₆₋₁₀アリール) 、

【0020】(ii) 5員複素環基、(iii) (1) C₁₋₆アルキル、(2) C₆₋₁₄アリール、(3) C₇₋₁₆アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシ及びC₁₋₆アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₃₋₆シクロアルキル-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル、C₁₋₆アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個又は(6) ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキリデンを有していてもよいアミノ基、(iv) C₁₋₆アルキル-カルボニル又はオキシで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は(v) カルボキシ基；R²がC₁₋₆アルキル、ヒドロキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基；R³がハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキ

(12)

21

ル、カルボキシC₂₋₆アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシ、C₇₋₁₆アラキルオキシ及びC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₆₋₁₀アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）；及びXが硫黄原子である化合物も好ましい。

【0021】化合物 (I) の好ましい具体例としては、
 N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (3-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例10)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-64)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-37)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルプロピオンアミド (参考例23-105)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ブチルアミド、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (参考例23-38)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例23-101)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N'-エチルウレア (参考例23-156)、N- [4- (4-メトキシフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N'-プロピルウレア (参考例23-108)、4- (4-メトキシフェニル) -2- (2-オキシイミダゾリジン-1-イル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール (参考例23-222)、4- (4-メトキシフェニル) -2- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール、4- (4-メトキシフェニル) -2- [2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジン] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール、4- (4-メトキシフェニル) -2- (2-オキソピロリジン-1-イル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール (参考例23-115)、N- [4- (4-エチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-110)、N- [4- (4-エチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (3-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-172)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] 50

22

5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-137)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-163)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルプロピオンアミド (参考例23-138)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ブチルアミド、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] シクロペンタンカルボキサミド (参考例23-168)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (参考例23-164)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例23-165)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N'-エチルウレア (参考例23-169)、N- [4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -N'-プロピルウレア (参考例23-170)、4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -2- (2-オキシイミダゾリジン-1-イル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール、4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -2- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール、

【0022】4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -2- [2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジン] -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール、4- [4- (1, 1-ジメチルエチル) フェニル] -2- (2-オキソピロリジン-1-イル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール、N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (3-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-205)、N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-128)、N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-194)、N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルプロピオンアミド (参考例23-195)、N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) -5- (4-ピリジル) -1, 3-チアゾ

(13)

23

ール-2-イル] ブチルアミド、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] シクロペンタンカルボキサミド (参考例23-198)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (参考例23-197)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例23-199)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア (参考例23-201)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア (参考例23-202)、4-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール、4-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール、4-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-[2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール、4-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-184)、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-185)、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオンアミド (参考例23-186)、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (参考例23-188)、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例23-190)、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア (参考例23-192)、N-[5-(4-ピリジル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア (参考例23-193) 又はそれらの塩等が挙げられる。とりわけ、N-[4-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (参考例23-164)、N-[4-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イ

24

ル] ニコチンアミド (参考例23-165)、N-[4-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] シクロペンタンカルボキサミド (参考例23-168)、N-[4-[4-(1, 1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] シクロヘキサンカルボキサミド、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-128)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-194)、2-メチル-N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] プロピオンアミド (参考例23-195)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ブチルアミド、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンタンアミド、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ヘキサンアミド、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ベンズアミド (参考例23-197)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例23-199)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] イソニコチンアミド (参考例23-200)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] ピラジンカルボキサミド (参考例23-246)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] シクロペンタンカルボキサミド (参考例23-198)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] シクロヘキサンカルボキサミド、2-フェニル-N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例23-196)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア (参考例23-201)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア (参考例23-202) 又はそれらの塩等が好ましい。

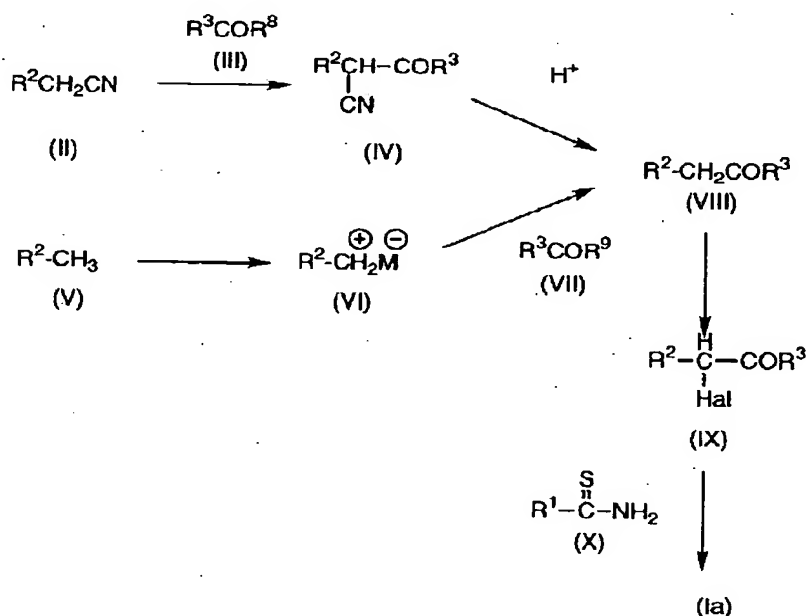
【0023】化合物(I)及び(Ia)の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩

(14)

25

等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する*

反応式 1



【0026】化合物 (II)、(III)、(V)、(VI)、(XI)、(XIII) 及び (XIV) は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知

26

* 場合には、例えば臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

【0024】化合物 (I) (化合物 (Ia) も含む) の製造法について以下に述べる。化合物 (I) は、下記の反応式 1 ないし 3 で示される方法又はそれに準じた方法等により得られるほか、例えば化合物 (I) が、1, 3-オキサゾール類の場合は WO 95/13067 等に記載の方法又はそれに準じた方法等により、1, 3-イミダゾール類の場合は USP 3,940,486、WO 88/01169、WO 93/14081、WO 95/02591、WO 97/12876 等に記載の方法又はそれに準じた方法等により、1, 3-チアゾール類の場合は特開昭 60-58981 号公報、特開昭 61-10580 号公報、特表平 7-503023 号公報、WO 93/15071、DE-A-3601411、特開平 5-70446 号公報等に記載の方法又はそれに準じた方法等により得られる。以下の反応式 1 ないし 3 中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物 (I) の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0025】

【化 9】

の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。化合物 (IV) は化合物 (II) と化合物 (III) とを塩基の存在下、縮合することにより得られる。化合

(15)

27

物 (III) 中、 R^8 は、①例えば C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等)、②ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、③ $N-C_{6-10}$ アリーール- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、 N -フェニル- N -メチルアミノ等)、④ C_{6-10} アリーール及び (又は) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい3ないし7員環状アミノ (例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等) 等を示す。化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約0.5ないし約3.0モル、好ましくは約0.8ないし約2.0モルである。塩基の使用量は、化合物 (II) 1モルに対し、約1.0ないし約3.0モル、好ましくは約1.0ないし約1.0モルである。該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、 N,N -ジメチルアニリン、 N -メチルピペリジン、 N -メチルピロリジン、 N -メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、通常約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃である。反応時間は通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0027】化合物 (VIII) は、化合物 (IV) を酸で処理することにより得られる。酸の使用量は、化合物 (I) 1モルに対し、約1.0ないし約100モル、好ましくは約1.0ないし約30モルである。該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類が用いられる。本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば水、水とアミド類との混合物、水とアルコール類との混合物等が用いられる。反応温度は、通常20ないし約200℃、好ましくは約60ないし約150℃である。反応時間は、通常約30分ないし約72時間、好ましくは約1ないし約30時間である。生成物は反応液の

28

まま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0028】化合物 (VIII) は、化合物 (V) を塩基で処理して得られる化合物 (VI) と化合物 (VII) とを縮合することによっても得られる。化合物 (VI) 中、 M は、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を示す。化合物 (VII) 中、 R^9 としては、例えば前記 R^8 と同様のものが挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (V) 1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、通常約-78ないし約60℃、好ましくは約-78ないし約20℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約3時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0029】化合物 (IX) は、化合物 (VIII) をハロゲン類で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。ハロゲン類の使用量は、化合物 (VIII) 1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (VIII) 1モルに対し、約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、 N,N -ジメチルアニリン、 N -メチルピペリジン、 N -メチルピロリジン、 N -メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。塩基性塩の使用量は、化合物 (VIII) 1モルに対し、約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、

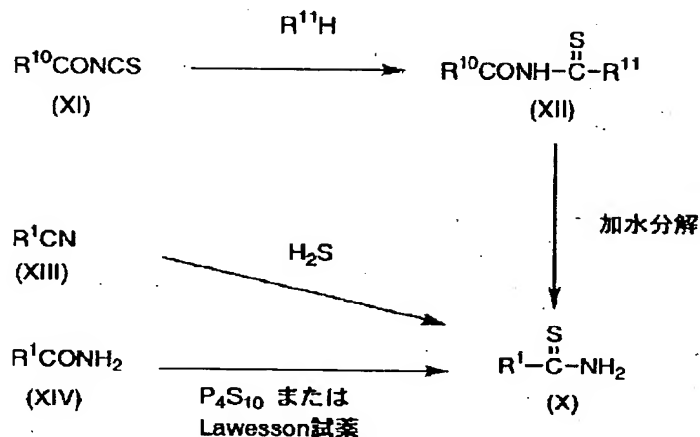
(16)

29

脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、約 -20 ないし約 150°C 、好ましくは約 0 ないし約 100°C である。反応時間は、通常 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0030】化合物 (Ia) は、化合物 (IX) と化合物 (X) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。化合物 (IX) 中、Hal は、ハロゲン類を示す。化合物 (X) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式2で示される方法等により得られる。化合物 (X) の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2.0 モルである。塩基の使用量は、化合物 (IX) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。該「塩基」としては、例えば炭酸ナト

反応式2



化合物 (XII) は、化合物 (XI) と式 R^{11}H で表されるアミン類とを縮合することにより得られる。 R^{11} は、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよいアミノ」を示す。化合物 (XI) 中、 R^{10} は、アルコキシを示す。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ等が挙げられる。該「アミン類」の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪

30

*リウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、 N 、 N -ジメチルアニリン、 N -メチルピペリジン、 N -メチルピロリジン、 N -メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、約 -5 ないし約 200°C 、好ましくは約 5 ないし約 150°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0031】

【化10】

族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、約 -5 ないし約 200°C 、好ましくは約 5 ないし約 120°C である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0032】化合物 (X) は、化合物 (XII) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。酸及び塩

(17)

31

基の使用量は、化合物 (XII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応時間は、通常約 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 200℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。

【0033】化合物 (X) は、化合物 (XIII) を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。硫化水素の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 1 モルないし約 30 モルである。塩基の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、を約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級アミン類等が挙げられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約 -20 ないし約 80℃、好ましくは約 -10 ないし約 30℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0034】化合物 (X) は、化合物 (XIV) を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによ

32

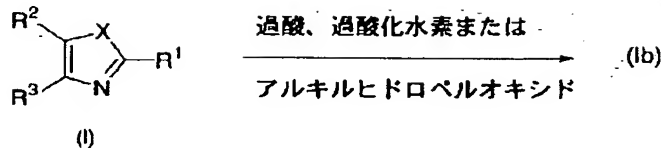
ても得られる。五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対して、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3 モルである。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応時間は、通常 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。生成物 (X) は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0035】化合物 (Ia) がアシルアミノ体である場合は、対応するアミノ体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。例えば、化合物 (Ia) 中、R¹が置換基を有していてもよいアシルアミノである化合物は、対応する 2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。アシル化剤の使用量は、化合物 (Ia) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体 (例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等) 等が挙げられる。塩基又は酸の使用量は、化合物 (Ia) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0036】化合物 (Ib) は、反応式 3 で示される方法又はそれに準じた方法によっても得られる。

【化 11】

(18)

33
反応式 3

化合物 (Ib) は化合物 (I) を有機過酸で処理することにより得られる。有機過酸の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 1.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、約 -20℃ ないし約 130℃、好ましくは約 0℃ ないし約 100℃ である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 7 2 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 12 時間である。また、化合物 (Ib) は、化合物 (I) を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 1.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、化合物 (I) 1 モルに対し約 0.1 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 5 モルである。該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム (V₂O₅)、四酸化オスミウム (OsO₄)、酸化タングステン (WO₃)、酸化モリブデン (MoO₃)、二酸化セレン (SeO₂)、酸化クロム (CrO₃) 等が挙げられる。本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用い

れる。反応温度は、約 -20℃ ないし約 130℃、好ましくは約 0℃ ないし約 100℃ である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 7 2 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 12 時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

【0037】前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい C₁-6 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルカルボニル、C₁-6 アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、C₇-10 アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁-6 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個である。カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C₁-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ホルミル、C₁-6 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等)、ニトロ、C₁-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、C₆-10 アリール (例えば、フェニル、ナフチル等) 等が用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個である。ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい C₁-6 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、C₇-11 アラルキル (例えば、ベンジル等)、ホルミル、C₁-6 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルオキシカルボニル、C₇-11 アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカル

(19)

35

ボニル等)、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C₁-6アルキル(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等)、C₇-11アラルキル(例えば、ベンジル等)、C₆-10アリール(例えば、フェニル、ナフチル等)、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせて行うことにより化合物(I)を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年(丸善出版)等に記載の方法が採用される。

【0038】前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等が挙げられる。前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

【0039】上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)(化合物(Ia)及び(Ib)を含む)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再

36

結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。化合物(I)が、コンフィギュレーショナルアイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。化合物(I)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。また、化合物(I)は、水和物又は非水和物であってもよい。

【0040】化合物(I)は優れた脳保護作用(脳浮腫、脳血管障害又は頭部外傷の予防治療)を有し、また毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。化合物(I)を含有してなる本発明製剤は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、優れた脳保護作用を示し、脳内移行性、代謝安定性にも優れるため、脳浮腫の予防治療剤、脳血管障害(とりわけ脳血管障害急性期)の予防治療剤、頭部外傷の治療剤、あるいは脳腫瘍等の予防治療剤等として用いることができる。

【0041】化合物(I)を含有してなる本発明製剤は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、化合物(I)をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。化合物(I)の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、脳浮腫予防治療剤(抗脳浮腫薬)として、例えば脳浮腫の患者(体重約60kg)に対し、注射剤として、1日当たり、有効成分〔化合物(I)〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて投与すればよい。また、化合物(I)を他の抗脳浮腫薬(例えば低分子デキストラン、グリセロール、D-マンニトール等の高浸透圧剤、フロセミド等の利尿剤、プレドニゾン、デキサメタゾン等の副腎皮質ホルモン等)、血栓溶解剤(例えば、t-PA(ティッシュプラスミノゲンアクティベータ)、ウロキナーゼ等)と併用することもできる。

【0042】本発明の製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あ

(20)

37

るいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0043】

【発明の実施の形態】本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は通

38

常約10℃ないし約35℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率はmol/mol%を示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット (singlet)

d: ダブルレット (doublet)

t: トリプレット (triplet)

q: カルテット (quartet)

dd: ダブルダブルレット (double doublet)

10 ddd: ダブルダブルダブルレット (double double doublet)

dt: ダブルトリプレット (double triplet)

br: ブロード (broad)

J: カップリング定数 (coupling constant)

Hz: ヘルツ (Hertz)

CDCl₃: 重クロロホルム

1H-NMR: プロトン核磁気共鳴

Me: メチル

【0044】

20 【実施例】参考例1

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて β -ピコリン(20 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物20.8g (収率 85 %)を得た。融点 71-72℃。

【0045】参考例2

上記参考例1に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに、安息香酸エチル、3,4-ジメトキシ安息香酸エチル、3,4,5-トリメトキシ安息香酸エチル、4-(メトキシメトキシ)安息香酸エチル、4-フルオロ安息香酸エチル、4-エチル安息香酸エチル、3,4-メチレンジオキシ安息香酸エチル、5-インダニルカルボン酸メチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸メチル、1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボン酸メチル、2-ナフトエ酸メチルをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物2-1~2-11を合成した。参考例化合物2-1: 1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 44.5-45.5℃。参考例化合物2-2: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 114-115℃。参考例化合物2-3: 2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン 融点 104-105℃。

(21)

39

参考例化合物 2-4 : 1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 43-44℃。

参考例化合物 2-5 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 油状物。

参考例化合物 2-6 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 80-81℃。

参考例化合物 2-7 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 98-99℃。

参考例化合物 2-8 : 1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 55-56℃。

参考例化合物 2-9 : 2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン 融点 65-66℃。

参考例化合物 2-10 : 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 89-90℃。

参考例化合物 2-11 : 1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 69-70℃。

参考例 3

上記参考例 2 に準じ、 β -ピコリンの代わりに α -ピコリン、 γ -ピコリン、3,5-ルチジンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 3-1 ~ 3-5 を合成した。

参考例化合物 3-1 : 1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 59-60℃。

参考例化合物 3-2 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 77-78℃。

参考例化合物 3-3 : 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 109-110℃。

参考例化合物 3-4 : 1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 103-104℃。

参考例化合物 3-5 : 2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン 融点 53-54℃。

【0046】参考例 4

2-シアノ-2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノンニコチン酸エチル(10 g)とフェニルアセトニトリル(5.1 g)との tert-ブチルアルコール(30 mL)溶液にカリウム tert-ブトキシド(6.4 g)を加え、反応液を 100℃で 3 時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水で希釈し、イソプロピルエーテルで洗浄した。水層を 2N-塩酸で pH 7.0 に調整し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 6.0 g (収率 62 %) を得た。

融点 148-149℃。

参考例 5

2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン

2-シアノ-2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン(5.0 g)を 48 % 臭化水素酸(50 mL)に溶かし、140℃に 5 時間加熱した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 3.9 g (収率

40

88%) を得た。

融点 61-62℃。

【0047】参考例 6

2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン(6.85 g)を酢酸(36 mL)に溶かし、臭素(1.7 mL)を加えて 80℃で 3 時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-エチルエーテルから再結晶して表題化合物 10.4 g (収率 89 %) を得た。

融点 188-195℃。

参考例 7

上記参考例 6 に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン、1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン、1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン、2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 7-1 ~ 7-18 を合成した。

参考例化合物 7-1 : 2-ブロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 208-215℃。

参考例化合物 7-2 : 2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 191-193℃。

参考例化合物 7-3 : 2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩 融点 184-186℃。

参考例化合物 7-4 : 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物 7-5 : 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 189-191℃。

参考例化合物 7-6 : 2-ブロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 180-181℃。

参考例化合物 7-7 : 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 188-195℃。

(22)

41

ル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171℃。

参考例化合物7-8: 2-ブロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 230-232℃。

参考例化合物7-9: 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 207-209℃。

参考例化合物7-10: 2-ブロモ-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩 融点 189-193℃。

参考例化合物7-11: 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 145-146℃。

参考例化合物7-12: 2-ブロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 174-175℃。

参考例化合物7-13: 2-ブロモ-1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 177-178℃。

参考例化合物7-14: 2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン臭化水素酸塩 融点 160-162℃。

参考例化合物7-15: 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-ブロモ-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 油状物。

参考例化合物7-16: 2-ブロモ-1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 197-199℃。

参考例化合物7-17: 2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171℃。

参考例化合物7-18: 2-ブロモ-2-フェニル-1-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 213-218℃。

【0048】参考例8

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

チオウレア(516 mg)のアセトニトリル(40 mL)懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(2.5 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.95 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、放冷後、析出結晶を濾取した。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、エタノール、エチルエーテルの順で洗い、乾燥した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランから再結晶して表題化合物1.5 g (収率 90 %)を得た。

融点 265-266℃。

参考例9

N-メチル[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

42

N-メチルチオウレア(242 mg)のアセトニトリル(18 mL)懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物650 mg (収率 85 %)を得た。

融点 158-159℃。

【0049】参考例10

N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

出発化合物に[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用い、後述の実施例3と同様の方法にて表題化合物を得た。収率 82%。

融点 208-210℃。

参考例11

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール

1-ピペラジンカルボチオアミド(387 mg)のアセトニトリル(15 mL)溶液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.0 g)を懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン(0.4 mL)をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で3時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをピリジン(2 mL)に溶かし、氷冷して塩化アセチル(0.3 mL)を加え、室温で1時間放置した。反応液を氷水中にかけ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール=9:1)で精製して表題化合物300 mg (収率 28 %)を得た。

油状物。

【0050】参考例12

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン塩酸塩

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(200 mg)を1%塩酸メタノール(3.2 mL)に溶解し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物180 mg (収率 80 %)を得た。

融点 145-150℃。

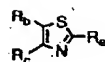
【0051】参考例8~12で得られた化合物の化学構造式を以下の表1に示す。

【表1】

(23)

43

44



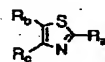
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物
8	-NH ₂			
9	-NHMe			
10	-NHCOMe			
11	-N ⁺ (CH ₂) ₂ COMe			
12	-NH ₂			HCl

【0052】参考例13

* 号公報およびUSP 4, 612, 321に記載の方法

以下の表2～表7に記載の参考例化合物13-1～13 に準じて合成した。

-102を、参考例8～12、特開昭61-10580* 【表2】



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点/℃
13-1	-NHMe			168-169
13-2	-NH ₂			253-254
13-3	-NH ₂			240-241
13-4	-NH ₂			168-169
13-5	-NHMe			157-158
13-6	-NHMe			205-206
13-7	-NH ₂			266-268
13-8	-NHCOCH ₂ COOCH ₂ Me			201-202
13-9	-NHCOCH ₂ COOMe			185-186
13-10	-NH ₂			236-237
13-11	-NHMe			215-216
13-12	-NHMe			214-215
13-13	-NH ₂			217-218
13-14	-NH ₂			282-284
13-15	-NH ₂			248-250
13-16	-NHMe			177-178
13-17	-N ⁺ (CH ₂) ₂			130-131
13-18	-N ⁺ (CH ₂) ₂ O			134-135

【表3】

(24)

45

46



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	熔点 / °C
13-19	-CH ₂ Me			84-84.5
13-20	-CH ₂ Me			59-60
13-21	-CH ₂ Me			174-175
13-22	-Me			113-114
13-23	-CH ₂ Me			83-84
13-24				135-136
13-25				104-105
13-26				98-98
13-27				195-196
13-28				211-213
13-29				260-282
13-30				100-101
13-31				92-93
13-32				111-112
13-33				264-265
13-34				245-246
13-35				247-248

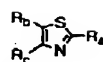
【0053】

【表4】

(25)

47

48



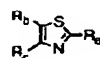
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-36	-Me		HOOC-CH=CH-	208-209
13-37	-CH=CHCOOH			255-258
13-38	-C(=C(Me)COOH)			225-226
13-39	-(CH ₂) ₃ COOH			143-144
13-40	-(CH ₂) ₃ COOH			163-164
13-41	-(CH ₂) ₃ COOH			134-135
13-42	-(CH ₂) ₈ COOH			112-113
13-43	-(CH ₂) ₄ OH			51-52
13-44	-NHCH ₂ Me			154-155
13-45	-NHMe			187-188
13-46	-NHMe		MeCH ₂ -	124-125
13-47	-NHMe			191-192
13-48	-N(CH ₂ Me) ₂			油状物
13-49	-NMe ₂			油状物
13-50	-CH ₂ Me			油状物
13-51	-CH ₂ Me			油状物
13-52	-(CH ₂) ₃ Me			油状物
13-53	-CH ₂ Me			油状物

【表5】

(26)

49

50



参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
13-54				104-105
13-55	$-\text{CH}_2\text{COOH}$			油状物
13-56	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOMe}$			油状物
13-57	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$			油状物
13-58	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$			油状物
13-59	$-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$			油状物
13-60	$-(\text{CH}_2)_6\text{OH}$			油状物
13-61	$-(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			油状物
13-62	$-\text{CHMe}_2$			油状物
13-63	$-\text{NMe}_2$			76-77
13-64	$-\text{N}(\text{CH}_2\text{Me})_2$			97-98
13-65	$-\text{NHMe}$			234-235
13-66	$-\text{NMe}_2$			144-145
13-67	$-\text{NHMe}$			146-147
13-68	$-\text{NHMe}$			153-154
13-69	$-\text{NHMe}$			205-208
13-70	$-\text{NHMe}$			224-225
13-71	$-\text{NHMe}$			208-207

【0054】

【表6】

(27)

51

52



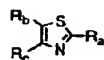
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
13-72	-NHMe				191-192
13-73	-NHMe				168-169
13-74	-NHMe				172-173
13-75	-NHCH ₂ CH ₂ -				126-127
13-76					222-223
13-77					132-133
13-78					90-91
13-79					148-149
13-80					180-181
13-81					240-241
13-82					258-259
13-83	-NMe ₂				85-86
13-84	-N(CH ₂ Me) ₂				56-57
13-85	-CH ₂ NH ₂				油状物
13-86	-CH ₂ NHMe				油状物
13-87	-NHCOMe			HCl	214-217
13-88	-NHCOMe				228-231
13-89	-NHCOMe			HCl	275-278
13-90	-NHCOCH ₂ Me			HCl	248-251

【表 7】

(28)

53

54



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
13-91	-NHCOCH ₂ Me			196-199
13-92	-NHCOCHMe ₂			213-216
13-93	-NH ₂			212-215
13-94	-NHCOMe			230-233
13-95	-NH ₂			186-189
13-96	-NHCOMe			230-234
13-97	-NHCO-			275-278
13-98	-NHCOMe			287-292
13-99	-NMeCOMe			169-172
13-100	-NHCOMe			222-224
13-101	-NHCOMe			175-178
13-102	-N=CHNMe ₂			118-120

【0055】参考例14

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン(12.3 mL)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に0°Cで4-クロロベンゾイルクロリド(25 g)を滴下した。滴下終了後、さらに30分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 24.9 g (収率 89 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.15 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.66 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m)。

参考例15

参考例14に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-エチルベンゾイルクロリド、4-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-プロピルベンゾイルクロリド、4-ブチルベンゾイルクロリド、4-ヘキシルベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド、3,4-ジメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジメチルベンゾイルクロリド、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド、2-ナフトイルクロリドをそ

れぞれ用いて、下記の参考例化合物15-1~15-20を合成した。

参考例化合物15-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1 Hz), 2.17 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, d, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.53 (1H, ddd, J= 8.1, 2.2, 1.5 Hz), 7.90 (1H, dt, J= 7.7, 1.5 Hz), 8.00 (1H, d, J= 2.2, 1.5 Hz)。

参考例化合物15-2 : N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J= 5.1 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53 (1H, d, J= 5.5 Hz), 2.56-2.68 (1H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.75-7.81 (1H, m)。

参考例化合物15-3 : N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.08 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.43-2.57 (5H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, d, J= 7.7 Hz)。

参考例化合物15-4 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

(29)

55

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例化合物 15-5 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例化合物 15-6 : N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.10 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50 (1H, d, J= 5.9 Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m).

参考例化合物 15-7 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.9 Hz), 2.14 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd, J= 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J= 8.4, 7.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J= 2.6, 1.5 Hz), 7.63 (1H, ddd, J= 7.3, 1.5, 1.1 Hz).

参考例化合物 15-8 : N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.6 Hz), 7.28 (2H, d, J= 7.7 Hz), 7.95 (2H, d, J= 7.7 Hz).

参考例化合物 15-9 : N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 7.31 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.96 (2H, d, J= 8.2 Hz).

参考例化合物 15-10 : N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

プロピレンイミン(11 mL, 0.14 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を2N-水酸化ナトリウム水溶液(70 mL)に加えた。この混合物に0℃で4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド(25 g, 0.13 mol)を滴下した。滴下終了後、さらに30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 27 g(0.13 mol, 収率 99 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, s), 1.41 (3H, d, J= 5.

56

5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J= 8.8 Hz).

参考例化合物 15-11 : N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.57-1.75 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.65 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

10 参考例化合物 15-12 : N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.26-1.47 (5H, m), 1.54-1.73 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例化合物 15-13 : N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン

20 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, J= 6.6 Hz), 1.24-1.38 (6H, m), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.56-1.68 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.61 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例化合物 15-14 : N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.29 (2H, d, J= 9.0 Hz), 8.08 (2H, d, J= 9.0 Hz).

参考例化合物 15-15 : N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.19 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.54-2.70 (2H, m), 7.73 (2H, d, J= 8.0 Hz), 8.13 (2H, d, J= 8.0 Hz).

参考例化合物 15-16 : N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン

40 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J= 2.2 Hz), 7.69 (1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz).

参考例化合物 15-17 : N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.32 (6H, s), 2.49-2.61 (2H, m), 7.21 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J= 7.7,

(30)

57

1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J= 1.8 Hz).

参考例化合物 15-18: N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

3,5-ジメチル安息香酸(25 g, 0.17 mol)とジメチルホルムアミド(0.1 mL)を0℃で塩化チオニル(50 mL)に加えた。混合物を2時間加熱還流させた。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、残さにトルエン(50 mL)を加えた。トルエンを減圧下で留去し、油状の3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを得た。プロピレンイミン(14 mL, 0.18 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を1N-水酸化ナトリウム水溶液(180 mL)に加えた。この混合物に0℃で3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを滴下した。滴下終了後、さらに30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 31 g(0.16 mol, 収率 99%)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.37(6H, s), 2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

参考例化合物 15-19: N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, d, J= 4.9 Hz), 2.11 (1H, d, J= 3.1 Hz), 2.48-2.64 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.86 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.2, 1.7 Hz).

参考例化合物 15-20: N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.22 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.57-2.84 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J=8.6, 1.5 Hz), 8.59 (1H, s).

【0056】参考例 16

1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジソプロピルアミン(15.4 mL)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1時間かき混ぜた後、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン(20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-10℃で滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して表題化合物16.4 g(収率 71 %)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J=

58

6.2 Hz), 7.28-7.39 (1H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

【0057】参考例 17

参考例 16に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-ナフトイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 17-1~17-20を合成した。

参考例化合物 17-1: 1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 79-80℃。

参考例化合物 17-2: 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 93-94℃。

参考例化合物 17-3: 1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.19 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.24-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.56 (2H, d, J= 6.2 Hz).

参考例化合物 17-4: 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 115-116℃。

参考例化合物 17-5: 1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111℃。

参考例化合物 17-6: 1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.17(2H, d, J= 5.9 Hz), 7.50 (1H, ddd, J= 8.4, 7.3, 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J= 7.7, 1.8 Hz), 8.53 (2H, d, J= 5.9 Hz).

参考例化合物 17-7: 1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-

(31)

59

ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.1 Hz), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J= 8.1, 7.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J= 2.6, 1.5 Hz), 7.58 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz), 8.57 (2H, d, J= 6.2 Hz).

参考例化合物 17-8 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89℃。

参考例化合物 17-9 : 1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 86-88℃。

参考例化合物 17-10 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15.4 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1時間かき混ぜた後、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン(22g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物11 g(収率 43 %)を得た。融点 75-76℃。

参考例化合物 17-11 : 1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 71-72℃。

参考例化合物 17-12 : 1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 41-43℃。

参考例化合物 17-13 : 1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 57-58℃。

参考例化合物 17-14 : 2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン

融点 65-66℃。

参考例化合物 17-15 : 2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン

融点 94-95℃。

参考例化合物 17-16 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111℃。

参考例化合物 17-17 : 1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

60

融点 81-83℃。

参考例化合物 17-18

1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン
ジイソプロピルアミン(15.4 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後10分間かき混ぜ、続いてγ-ピコリン (9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1時間かき混ぜた後、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン(19 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物13 g(収率 58 %)を得た。

融点 90-91℃。

参考例化合物 17-19 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

20 融点 126-127℃。

参考例化合物 17-20 : 1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 114-115℃。

参考例 18

参考例 17 に準じ、γ-ピコリンの代わりにβ-ピコリンを用いて、下記の参考例化合物 18-1 ~ 18-9 を合成した。

参考例化合物 18-1 : 1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

30 油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.28 (2H, s), 7.18-7.49 (5H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-2 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.29 (2H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, t, J= 7.7 Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.90 (1H, dt, J= 7.7, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J= 1.8, 1.5 Hz), 8.49-8.57 (2H, m).

40 参考例化合物 18-3 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.27 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.96 (2H, d, J= 8.8 Hz), 8.46-8.53 (2H, m).

参考例化合物 18-4 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.18-7.47 (5H, m), 7.73 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.47-8.56 (2H, m).

50

(32)

61

参考例化合物 18-5 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.17-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m).

参考例化合物 18-6 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

融点 72-74℃。

参考例化合物 18-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.14 (1H, ddd, J = 8.1, 2.6, 1.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.3, 4.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.1, 7.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 1.8 Hz), 7.58-7.65 (2H, m), 8.50-8.55 (2H, m).

参考例化合物 18-8 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (9H, s), 4.28 (2H, s), 7.22-7.31 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.65 (1H, m), 7.96 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.48-8.55 (2H, m).

参考例化合物 18-9 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.58-7.63 (3H, m), 8.50-8.52 (2H, m).

【0058】参考例 19

参考例 1 に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに4-ジメチルアミノ安息香酸エチルを用いて、下記の参考例化合物 19 を合成した。

参考例化合物 19 : 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 189-192℃。

参考例 20

2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(4-ピリジル)エタノン

イソニコチン酸エチル(12 g)と4-(1,1-ジメチルエチル)フェニルアセトニトリル(9.1 g)との tert-ブチルアルコール(36 mL)溶液にカリウム tert-ブトキシド(7.3 g)を加え、反応液を 100℃で3時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水で希釈し、イソプロピルエーテルで洗浄した。水層を2N-塩酸でpH 7.0に調整し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して 2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(4-ピリジル)エタノン 5.09 g (収率 35

62

%)を得た。得られた2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(4-ピリジル)エタノン(5.0 g)を48%臭化水素酸(50 mL)に溶かし、140℃で5時間加熱した。反応液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して表題化合物3.1 g (収率 68%)を得た。

油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (9H, s), 4.25 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.81 (2H, d, J = 6.2 Hz).

【0059】参考例 21

2-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(4-ピリジル)エタノン

参考例 20 に準じ、4-(1,1-ジメチルエチル)フェニルアセトニトリルの代わりに 3,5-ジメチルフェニルアセトニトリルを用いて、表題化合物を合成した。

融点 96-97℃。

参考例 22

参考例 6 に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-

(33)

63

-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(4-ピリジル)エタノン、2-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物22-1~22-33を合成した。

参考例化合物22-1: 2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 88-90℃。

参考例化合物22-2: 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 164-166℃

参考例化合物22-3: 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-4: 2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-5: 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-6: 2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 96-98℃。

【0060】参考例化合物22-7: 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-8: 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194℃。

参考例化合物22-9: 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 195-197℃。

参考例化合物22-10: 2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 157-159℃。

参考例化合物22-11: 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 178-181℃。

参考例化合物22-12: 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 189-193℃。

参考例化合物22-13: 2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 183-186℃。

参考例化合物22-14: 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-15: 2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

64

融点 111-113℃。

参考例化合物22-16: 2-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 168-171℃。

参考例化合物22-17: 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-18: 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

10 融点 170-173℃。

【0061】参考例化合物22-19: 2-ブロモ-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 185-188℃。

参考例化合物22-20: 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1- [4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン(10 g, 39 mmol)を酢酸(40 mL)に溶かし、臭素(2.0 mL, 39 mmol)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 9.6 g(収率 81%)を得た。

融点 209-212℃。

参考例化合物22-21: 2-ブロモ-1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 167-170℃。参考例化合物22-22: 2-ブロモ-1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

30 融点 158-161℃。

参考例化合物22-23: 2-ブロモ-1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 153-155℃。

参考例化合物22-24: 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例化合物22-25: 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

40 融点 190-194℃。

参考例化合物22-26: 2-ブロモ-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 163-167℃。

参考例化合物22-27: 2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 174-175℃。

参考例化合物22-28: 2-ブロモ-1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 196-199℃。

50 参考例化合物22-29: 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

(34)

65

エニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン(7.0 g, 31 mmol)を酢酸(35mL)に溶かし、臭素(1.6 mL, 31 mmol)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。残さに酢酸エチルを加え、析出してくる粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 16 g(収率 96%)を得た。

融点 216-219℃。

参考例化合物 22-30 : 2-プロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214℃。

参考例化合物 22-31 : 2-プロモ-1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 149-152℃。

66

* 参考例化合物 22-32 : 2-プロモ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

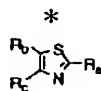
参考例化合物 22-33 : 2-プロモ-2-(3,5-ジメチルフェニル)-1-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 186-188℃。

【0062】参考例 23

以下の表8～表21に記載の参考例化合物 23-1～23-222を、参考例8～12、特開昭61-10580号公報およびUSP 4,612,321に記載の方法に準じて合成した。

【表8】



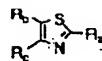
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-1	-NHCO-			HCl	260
23-2	-NHCO-			HCl	244-246
23-3	-NHCO-			HCl	255-256
23-4	-NHCO-			HCl	275
23-5	-NHCO-				233
23-6	-NHCOMe				218-220
23-7	-NHCOMe				218-222
23-8	-NHCO-			2HCl	145-148
23-9	-NHCO-				238
23-10	-NHCOCH ₂ -				228-230
23-11	-NHCO(CH ₂) ₂ -				215-217
23-12	-NHCO(CH ₂) ₂ Me				198-200
23-13	-NHCO(CH ₂) ₃ Me				205-206
23-14	-NHCO(CH ₂) ₄ Me				175-177
23-15	-NHCOOMe ₃				219-220
23-16	-NHCO-			HCl	268-270
23-17	-NHCO-			HCl	243-246

【表9】

(35)

67

68



参考例化合物	R_a	R_b	R_c	付加物	融点 / °C
23-18	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	HCl	237-239
23-19	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	HCl	220-223
23-20	$-\text{NHCOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$		184-185
23-21	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$		214-216
23-22	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$		197-198
23-23	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$		188-190
23-24	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$		167-169
23-25	$-\text{NHCOCMe}_3$	N	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$		245-246
23-26	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	C_6H_5-		237-238
23-27	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	C_6H_5-		240
23-28	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	C_6H_5-		240
23-29	$-\text{NHCOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	C_6H_5-		233-234
23-30	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	C_6H_5-		214-216
23-31	$-\text{NHCOCMe}_3$	N	C_6H_5-		206-208
23-32	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	N	C_6H_5-		247
23-33	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{Me}$	N	C_6H_5-		212-214
23-34	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3\text{Me}$	N	C_6H_5-		232-234
23-35	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{Me}$	N	C_6H_5-		245-246

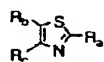
【0063】

【表10】

(36)

69

70



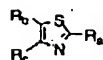
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
23-36				219-220
23-37	$-NHCOCH_2Me$			254-256
23-38	$-NHCO$			255-257
23-39	$-NH_2$			278-280
23-40	$-NHCOMe$			266-268
23-41	$-NHCOCH_2Me$			241-242
23-42	$-NH_2$			285-288
23-43	$-NHCOMe$			260-261
23-44	$-NHCOCH_2Me$			226-227
23-45	$-NHCOMe$			217-218
23-46	$-NHCOCH_2Me$			228-229
23-47	$-NHCOMe$			235-236
23-48	$-NHCOCH_2Me$			239-241
23-49	$-NHCOMe$			290-293
23-50	$-NHCOCH_2Me$			288-290
23-51	$-NHCOMe$			287-289

【表 11】

(37)

71

72



参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / $^{\circ}\text{C}$
23-52	$-\text{NHCOCH}_2\text{Me}$			258-260
23-53	$-\text{NHCOMe}$			317-320
23-54	$-\text{NHCOCH}_2\text{Me}$			257-259
23-55	$-\text{NHCOMe}$			308-309
23-56	$-\text{NHCOCH}_2\text{Me}$			249-250
23-57	$-\text{NH}_2$			228-230
23-58	$-\text{NH}_2$			231-232
23-59	$-\text{NH}_2$			256-258
23-60	$-\text{NH}_2$			255-258
23-61	$-\text{NH}_2$			>300
23-62	$-\text{NH}_2$			296-298
23-63	$-\text{N}=\text{C}(\text{Me})\text{NMe}_2$			129-131
23-64	$-\text{NHCOMe}$			282-284
23-65	$-\text{NHCOMe}$			236-239
23-66	$-\text{NHCOCH}_2\text{Me}$			222-224
23-67	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_5$			236-239

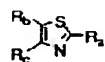
【0064】

【表12】

(38)

73

74



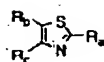
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-68	-NHCOMe			234-238
23-69	-NHCOCH ₂ Me			237-239
23-70	-NHCO-			220-222
23-71	-NHCOMe			294-297
23-72	-NHCOCH ₂ Me			267-269
23-73	-N(CH ₂ Me)COMe			143-144
23-74	-N((CH ₂) ₄ Me)COMe			111-113
23-75				162-164
23-76	-NH ₂			206-209
23-77	-NH ₂			232-234
23-78	-NH ₂			236-239
23-79	-NH ₂			232-235
23-80	-NH-			287-289
23-81	-NHCO-			330-333
23-82	-NHCO-			292-294

【表13】

(39)

75

76



参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / $^{\circ}\text{C}$
23-83	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$		$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	346-348
23-84	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$		$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	308-310
23-85	$-\text{NH}_2$		$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	323-326
23-86	$-\text{NHCOMe}$			259-261
23-87	$-\text{NHCOMe}$			292-293
23-88	$-\text{N}(\text{MeCO})-\text{C}_6\text{H}_5$		$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	161-163
23-89	$-\text{NH}_2$			235-237
23-90	$-\text{NHCOMe}$		$\text{MeCOO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	254-257
23-91	$-\text{NHCOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	274-277
23-92	$-\text{NHCOMe}$			237-239
23-93	$-\text{NHCOMe}$		$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	285-287
23-94	$-\text{NH}_2$			235-238
23-95	$-\text{NHCOMe}$			272-274
23-96	$-\text{NH}_2$			213-215
23-97	$-\text{NHCOMe}$			259-261
23-98	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$		$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	228-229

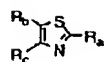
【0065】

【表14】

(40)

77

78



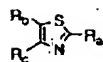
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-99	-NHCOMe			254-257
23-100				159-160
23-101	-NHCO-			279-281
23-102	-NHCO-			295-297
23-103	-NHCO-			262-264
23-104	-NHCO-			266-269
23-105	-NHCOCHMe ₂			227-230
23-106	-NHCOCHMe ₃			254-256
23-107	-NHCOCH ₂ CHMe ₂			261-262
23-108	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			215-219
23-109	-NH ₂			285-288
23-110	-NHCOMe			294-295
23-111	-NHCOMe			206-208
23-112	-NHCOMe			201-203
23-113	-NHCOMe			210-212
23-114	-NHCO(CH ₂) ₃ Cl			191-194
23-115				133-135

【表15】

(41)

79

80



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-116	-NHCO(CH ₂) ₅ Cl			223-225
23-117	 -NHCO			351-352
23-118	-NHCOMe			265-267
23-119	-NHCOMe			248-250
23-120	-NHCOMe			285-297
23-121	-NHCO(CH ₂) ₂ COOCH ₂ Me			261-264
23-122	-NHCO(CH ₂) ₂ COOH			334-336
23-123	-NH ₂			267-269
23-124	-NH ₂			218-219
23-125	-NH ₂			248-250
23-126	-NH ₂			273-275
23-127	-NHCOMe			295-296
23-128	-NHCOMe			284-286
23-129	-NHCOMe			289-291
23-130	-NHCOCHMe ₂			284-285

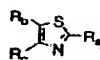
【0066】

【表16】

(42)

81

82



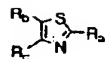
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-131	-NHCOCHMe ₃		Me ₂ CH-		293-295
23-132	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me		Me ₂ CH-		287-288
23-133	-NH ₂				242-244
23-134	-NH ₂		Me ₂ N-		309-311
23-135	-CH ₂ COOCH ₂ Me		MeO-	HCl	150-152
23-136	-CH ₂ NHCO-		MeO-		150-161
23-137	-NHCOMe		Me ₃ C-		280-281
23-138	-NHCOCHMe ₂		Me ₃ C-		303-304
23-139	-NHCOCHMe ₃		Me ₃ C-		317-319
23-140	-NHCOMe				342-345
23-141	-NHCOCHMe ₂				297-298
23-142	-NHCOCHMe ₃				313-315
23-143	-NH ₂		Me ₃ C-		254-257
23-144	-NH ₂				261-264
23-145	-CH ₂ COOH		MeO-		135-137
23-146	-CH ₂ CONHMe		MeO-		129-130

【表 17】

(43)

83

84



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-147	-Me			132-133
23-148	-NHCOMe			256-258
23-149	-NHCOCHMe ₂			269-272
23-150	-NHCO-			240-242
23-151	-NHCOMe			259-261
23-152	-NHCOMe			237-239
23-153	-NHCOMe			296-298
23-154	-NHCOCHMe ₂			285-286
23-155	-NHCOCF ₃			260-262
23-156	-NHCONHCH ₂ Me			224-226
23-157	-NHCONHCH ₂ Me			181-183
23-158	-NH ₂			240-242
23-159	-NH ₂			204-206
23-160	-NH ₂			178-179
23-161	-NH ₂			262-264
23-162	-COOH			141-143
23-163	-NHCOCH ₂ Me			295-297
23-164	-NHCO-			292-294
23-165	-NHCO-			326-328

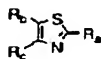
【0067】

【表18】

(44)

85

86



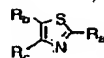
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
23-166	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	326-329
23-167	$-\text{NHCOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	277-279
23-168	$-\text{NHCO}-\text{C}_5\text{H}_9$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	309-311
23-169	$-\text{NHCONHCH}_2\text{Me}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	289-292
23-170	$-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_2\text{Me}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	212-214
23-171	$-\text{NHCOCH}_2\text{OMe}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	248-249
23-172	$-\text{NHCOMe}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	228-230
23-173	$-\text{NHCOCH}_2\text{Me}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	244-246
23-174	$-\text{NHCOCHMe}_2$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	228-229
23-175	$-\text{NHCOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	204-208
23-176	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	216-218
23-177	$-\text{NHCO}-\text{C}_5\text{H}_9$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	218-220
23-178	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	251-253
23-179	$-\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	271-273
23-180	$-\text{NHCONHCH}_2\text{Me}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	302-305
23-181	$-\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_2\text{Me}$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	190-192
23-182	$-\text{NH}_2$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{Me}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-$	239-241
23-183	$-\text{NH}_2$	$\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$	304-306

【表 19】

(45)

87

88



参考例化合物	R_a	R_b	R_c	融点 / °C
23-184	-NHCOMe			328-330
23-185	-NHCOCH ₂ Me			284-286
23-186	-NHCOCHMe ₂			274-275
23-187	-NHCOCH ₂ -			285-286
23-188	-NHCO-			254-255
23-189	-NHCO-			272-273
23-190	-NHCO-			262-264
23-191	-NHCO-			263-264
23-192	-NHCONHCH ₂ Me			206-207
23-193	-NHCONH(CH ₂) ₂ Me			208-210
23-194	-NHCOCH ₂ Me			291-293
23-195	-NHCOCHMe ₂			270-272
23-196	-NHCOCH ₂ -			226-229
23-197	-NHCO-			285-286
23-198	-NHCO-			275-278

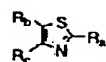
【0068】

【表20】

(46)

89

90



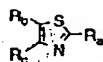
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-199				267-270
23-200				302-304
23-201				202-203
23-202				128-130
23-203				220-222
23-204				237-240
23-205				288-289
23-206				292-293
23-207				253-254
23-208				235-238

【表 2 1】

(47)

91

92



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-209					300-301
23-210					277-278
23-211					278-280
23-212					220-224
23-213					204-206
23-214					149-150
23-215					230-231
23-216					187-189
23-217					195-187
23-218					268-270
23-219					181-185
23-220					239-244
23-221				HCl	237-242
23-222					248-250

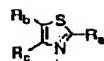
【0069】

【表22】

(48)

93

94



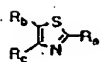
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	付加物	融点 / °C
23-223	$-NHCOCH_2OH$				243-245
23-224	$-NHCOMe$				371-373
23-225	$-NHCOMe$				350-351
23-226	$-N(OCH_2-C_6H_4)COMe$				158-157
23-227	$-NH(OCH_2-C_6H_4)$				171-172
23-228	$-NHCO-C_6H_4-N$				278-278
23-229	$-NHCO-C_6H_4-N$				276-277
23-230	$-NHCO-C_6H_4-N$				250-251
23-231	$-NHCO-C_6H_4-N$				241-242
23-232	$-NMeCOMe$			HCl	219-222
23-233	$-NHMe$				226-227

【表 23】

(49)

95

96



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-234	-NMeCOMe				171-174
23-235	-NMeCOMe			HCl	189-193
23-236	-NMeCO-				210-214
23-237	-NMeCO-			HCl	210-214
23-238	-NMeCO-				212-214
23-239	-NMeCO-			2HCl	206-210
23-240	-NHCO-			HCl	285-287
23-241	-NHCO-			2HCl	284-289
23-242	-NHCH ₂ Me				179-182
23-243	-NHCO-			2HCl	327-329
23-244	-NHCO-				293-295

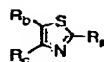
【0070】

【表24】

(50)

97

98



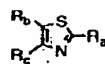
参考例化合物	R_a	R_b	R_c	付加物	融点 / °C
23-245					245-247
23-246					269-270
23-247					171-173
23-248					141-142
23-249				HCl	194-196
23-250					144-145
23-251				2HCl	175-178
23-252				HCl	184-187
23-253					128-130
23-254				HCl	149-151
23-255					144-145
23-256				2HCl	151-154
23-257					186-188

【表 25】

(51)

99

100



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-258	-NMeCOMe			HCl	189-191
23-259					204-206
23-260				HCl	202-203
23-261					138-138
23-262				2HCl	169-171
23-263	-N(CH ₂ Me)COMe				182-183
23-264	-N(CH ₂ Me)COMe			HCl	184-185
23-265	-N(CH ₂ Me)CO-				222-224
23-266	-N(CH ₂ Me)CO-			HCl	219-222
23-267	-N(CH ₂ Me)CO-				159-160
23-268	-N(CH ₂ Me)CO-			2HCl	159-191
23-269	-NHCH ₂ Me				175-176
23-270	-NHMe				288-289
23-271	-NHCH ₂ Me				223-225

【0071】

【表26】

(52)

101

102



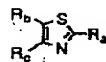
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	付加物	融点 / °C
23-272	-N(CH ₂ Me)COMe				159-161
23-273	-N(CH ₂ Me)COMe			HCl	179-184
23-274	-N(CH ₂ Me)CO-				178-182
23-275	-N(CH ₂ Me)CO-				174-178
23-276	-NH(CH ₂) ₂ Me				177-180
23-277	-N((CH ₂) ₂ Me)COMe				130-132
23-278	-N((CH ₂) ₂ Me)CO-				138-140
23-279	-N((CH ₂) ₂ Me)CO-				130-131
23-280	-NH(CH ₂) ₃ Me				165-168
23-281	-NHCH ₂ -				185-188
23-282	-N(CH ₂ -)COMe				193-195
23-283	-NH-				230-234

【表 27】

(53)

103

104



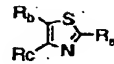
参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-284				183-187
23-285				137-138
23-288				144-146
23-287				131-132
23-288				122-124
23-289				142-144
23-290				141-142
23-291				161-163
23-292				188-191
23-293				131-132

【表 28】

(54)

105

106



参考例化合物	R _a	R _b	R _c	融点 / °C
23-294	-NHMe			144-145
23-295	-NH ₂			非晶質
23-296	-NHCOMe			264-267
23-297	-NH ₂			275-277
23-298	-NH ₂			262-263
23-299	-NHCOMe			245-246
23-300	-NHCOMe			304-308
23-301	-CH ₂ Me			144-145
23-302	-(CH ₂) ₃ COOH			141-142
23-303	-NHCOMe			332-334

【0072】参考例23-128

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.78 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.51 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.21 g, 2.67 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.17 g (収率 29%) を得た。

融点 284-286℃。

参考例23-133

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (5.0 g, 13 mmol) とチオ尿素 (1.0 g, 14 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.9 mL, 14 mmol) を滴下し、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた粗

結晶を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 2.0 g (7.2 mmol, 収率 55%) を得た。

30 融点 242-244℃。

参考例23-137

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.40 g, 1.29 mmol) と4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 50%) を得た。

40 融点 280-281℃。

参考例23-143

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (5.0 g, 12 mmol) とチオ尿素 (0.95 g, 13 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.8 mL, 13 mmol) を滴下

50

(55)

107

し、3時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた粗結晶をエタノールより再結晶して表題化合物 2.6 g (8.4 mmol, 収率 69%) を得た。

融点 254-257°C。

【0073】参考例23-164

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 66%) を得た。

融点 292-294°C。

参考例23-165

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.43 g, 2.42 mmol) を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.49 g (収率 73%) を得た。

融点 326-328°C。

参考例23-168

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.32 g, 2.42 mmol) を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.43 g (収率 66%) を得た。

融点 309-311°C。

【0074】参考例23-194

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメ

108

チルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化プロピオニル (0.18 g, 1.96 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 67%) を得た。

融点 291-293°C。

参考例23-195

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオンアミド

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化2-メチルプロピオニル (0.20 g, 1.91 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.52 g (収率 83%) を得た。

融点 270-272°C。

参考例23-196

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、塩化2-フェニルアセチル (0.32 g, 2.0 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.33 g (収率 46%) を得た。

融点 226-229°C。

参考例23-197

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.30 g, 2.15 mmol) を加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.18 g (収率 26%) を得た。

融点 285-286°C。

参考例23-198

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

(56)

109

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.33 g, 2.47 mmol) を加え、70℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 275-278℃。

【0075】参考例 23-199

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.52 g, 1.9 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.51 g, 2.86 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 61%) を得た。

融点 267-270℃。

参考例 23-200

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチンアミド
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化イソニコチノイル塩酸塩 (0.48 g, 2.72 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.22 g (収率 32%) を得た。

融点 302-304℃。

参考例 23-201

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-エチルウレア
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、イソシアン酸エチル (0.20 g, 2.8 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.27 g (収率 42%) を得た。

110

融点 202-203℃。

参考例 23-202

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-プロピルウレア
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、イソシアン酸プロピル (0.23 g, 2.67 mmol) を加え、80℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 33%) を得た。

融点 128-130℃。

参考例 23-246

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピラジンカルボキサミド
N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ピラジンカルボニル (0.44 g, 2.67 mmol) を加え、70℃で14時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 269-270℃。

【0076】実験例 1

脳組織水分含量の測定

Jcl:Wistar系雄性ラット(10-11週齢)を用い、ハロタン麻酔下にラット右側(又は左側)頸動脈分岐部を露出した後、外頸動脈よりナイロン糸栓子(直径0.28-0.30 mm)を挿入し、中大脳動脈を閉塞(MCAO)した。なお、虚血中に旋回もしくは傾斜歩行を示さなかったもの、及び実験終了時脳底部に出血が認められたものは実験から除外した。参考例13-99の化合物を5% 0.1N HCl/salineに溶解し、1 ml/kgを静脈注射した。対照群には溶媒を投与した。投与は虚血再開通直後及び4時間後、翌日及び翌々日は朝(8:00-10:00)夕(16:00-18:00)の2回行なった。ラットはMCAO 3日後に断頭屠殺し、左右大脳皮質を分画後すみやかに組織湿重量(WW)を測定し、その後乾燥器(95℃)にて72時間以上乾燥した後乾燥重量(DW)を測定した。組織水分含量は計算式[(WW-DW)/WW %]より算出した。統計解析は、対照群との間でStudent t検定を行った。結果を表7に示す。Sham群は偽手術群、Vehicle群は対照群(溶媒投与群)を示す。

【表29】

(57)

111

112

群	例数	用量		脳組織水分含量 (%)
Sham	10			78.8 ± 0.07
Vehicle	31	—	i. v.	81.6 ± 0.24
参考例13-99投与群	30	0.3mg/kg	i. v.	80.8 ± 0.28 *

* P<0.05 vs Vehicle

この結果より、化合物 (I) は脳血管障害後の脳組織水分量を減少させ、脳浮腫に対して優れた治療効果を有することがわかる。

【0077】実験例2

脳凍結損傷後の脳血管透過性に及ぼす影響

Jcl:Wistar系雄性ラット(11週齢)を用い、ハロタン吸入軽麻酔下に脳定位固定装置に固定し、正中線に沿って頭皮を切開し、頭骨を露出した後、ドライアイスアセトン中で冷却(-50°C)した銅棒(先端直径4mm)を、Bregma及びLambda縫合の中間の頭骨に15秒間押しあて右側大脳皮質に凍傷を負わせた。凍結損傷後、頭皮は縫合しホームケージへ戻した。参考例13-99の化合物を5% 0.1N HCl/salineに溶解し、1ml/kgを静脈注射した。対照群には溶媒を投与した。投与は虚血再開通直後及び7時間後、翌日は朝(8:00-10:00)夕(16:00-18:00)の2回行なった。ラットは脳凍結損傷2日後に脳血管透

過性を評価した。Evans Blue (EB: Rat, 5%, 5 ml/kg) を静注し、その1時間後にハロタン麻酔下に左心室より生理食塩水を注入し脳を脱血灌流した。脳は摘出後、大脳皮質、海馬、線条体を含む半球を左右に分けた。組織は湿重量を測定し、1 ml 50% TCA を加えホモゲナイズした後、遠心(15,000 r.p.m, 15分)後上清を得た。上清はマイクロプレートリーダーにて610 nm 吸光度を測定し、EB漏出量を測定した。脳血管透過性は、組織湿重量あたりのEB漏出量(μg/g tissue)を算出した後、Sham群(偽手術群)、Vehicle群(対照群(溶媒投与群))の差を100%として表した。この結果より、化合物(I)は優れた脳血管透過性亢進抑制作用を有し、頭部外傷に対して優れた治療効果を有することがわかる。

【表30】

群	例数	用量		EB漏出量 (%)
Sham	8			0 ± 2
Vehicle	8	—	i. v.	100 ± 16
参考例13-99投与群	8	0.3mg/kg	i. v.	59 ± 13 *

【0078】

【発明の効果】化合物(I)は、優れた脳保護作用を有し、低毒性のため、脳浮腫の予防治療剤、脳血管障害の

予防治療剤及び頭部外傷の治療剤として用いることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 61 K 31/497

A 61 K 31/495

603

// C 07 D 417/04

C 07 D 417/04

417/14

417/14

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 CC62 CC75

CC92 DD04 DD11 DD12 DD23

DD62 EE01

4C086 AA01 AA02 BC17 BC36 BC82

GA02 GA04 GA07 GA08 GA10

MA01 MA04 NA14 ZA36 ZC21

THIS PAGE BLANK (USPTO)